



PATENT  
Docket No. 246152014800

#  
6  
New

CERTIFICATE OF MAILING BY "FIRST CLASS MAIL"

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to:  
Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231, on April 19, 2002.

Tami M. Procopio  
Tami M. Procopio

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE **RECEIVED**

MAY 01 2002

TECH CENTER 1600/2900

In the application of:

Robert Patrick HOF, et al.

Serial No.: 09/887,933

Filing Date: 22 June 2001

For: PROCESS FOR RACEMISING AN  
ENANTIOMER-ENRICHED SCHIFF  
BASE OF AN AMINO ACID AMIDE

Examiner: S. Kumar

Group Art Unit: 1621

COPY OF PAPERS  
ORIGINALLY FILED

SUBMISSION OF CERTIFIED FOREIGN PRIORITY DOCUMENTS

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Dear Sir:

The filing papers claimed priority under 35 U.S.C. § 119 on the basis of Netherlands patent application no. 1015495, filed on 22 June 2000. Pursuant to 35 U.S.C. § 1.55, a certified copy of said Netherlands patent application is submitted herewith, thereby perfecting the priority claim.

- The issue fee has not become due for this application.
- The issue fee is due to be paid on \*.
- The issue fee was paid on \* and a petition requesting entry of the priority documents accompanies this submission.

The Assistant Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees under 37 C.F.R. §§ 1.16 and 1.17 that may be required by this submission, or to credit any overpayment, to Deposit Account No. 03-1952.

Dated: 19 April 2002

Respectfully submitted,

By:

*C. A. T. Reg. No. 39183*

*Kate H. Murashige*  
Registration No. 29,959

Morrison & Foerster LLP  
3811 Valley Centre Drive  
Suite 500  
San Diego, California 92130-2332  
Telephone: (858) 720-5112  
Facsimile: (858) 720-5125



KONINKRIJK DER



NEDERLANDEN

Bureau voor de Industriële Eigendom



RECEIVED

MAY 01 2002

TECH CENTER 1600/2900

Hierbij wordt verklaard, dat in Nederland op 22 juni 2000 onder nummer 1015495,  
ten name van:

**DSM N.V.**

te Heerlen

een aanvraag om octrooi werd ingediend voor:

"Werkwijze voor het racemiseren van een enantiomeer verrijkte schiffse base van een  
aminozuuramide",

en dat de hieraan gehechte stukken overeenstemmen met de oorspronkelijk ingediende stukken.

Rijswijk, 17 april 2001

De Directeur van het Bureau voor de Industriële Eigendom,  
voor deze,

drs. N.A. Oudhof

22 JUNI 2000

UITTREKSEL

De uitvinding betreft een werkwijze voor het racemiseren van een enantiomeer verrijkte Schiffse base van een aminozuuramide, met een base die chemisch reactief is ten opzichte van water. De reactie wordt uitgevoerd in een organisch oplosmiddel. Bij voorkeur wordt als base een metaalalkoxyde, een metaalalkyl, een metaalamide, of een metaalhydride toegepast, in het bijzonder een metaalalkoxyde. Als Schiffse base wordt bij voorkeur N-benzylideenaminozuuramide gebruikt, waarbij het aminozuuramide bij voorkeur is afgeleid van een alifatisch aminozuuramide, bijvoorbeeld tertiair-leucineamide. Als organisch oplosmiddel wordt bij voorkeur een aromatische koolwaterstof, een cyclische alifatische koolwaterstof of een ether toegepast, in het bijzonder een aromatische koolwaterstof. De uitvinding kan tevens worden toegepast voor de racemisatie van een enantiomeer verrijkt aminozuuramide.

7 11

10 15495

22 JUNI 2000

PN 4278

WERKWIJZE VOOR HET RACEMISEREN VAN EEN ENANTIOMEER

5 VERRIJKTE SCHIFFSE BASE VAN EEN AMINOZUURAMIDE

De uitvinding betreft een werkwijze voor het racemiseren van een enantiomeer verrijkte Schiffse base van een aminozuuramide met een sterke base in een 10 organisch oplosmiddel.

Een dergelijke racemisatie van enantiomeer verrijkte Schiffse basen van aminozuuramides is bekend uit US-A-4847412. In de daarin beschreven werkwijze wordt echter gebruik gemaakt van basen uit de groepen 15 (aard)alkalimetaal- en tetraalkylammonium-hydroxydes en een met water mengbaar organisch oplosmiddel. Deze reactie verloopt in veel gevallen niet of zeer langzaam.

De uitvinding voorziet in een werkwijze 20 voor de racemisatie van aminozuuramides die bovengenoemde nadelen niet heeft. Dit wordt volgens de uitvinding bereikt wanneer als sterke base een base wordt gebruikt die chemisch reactief is ten opzichte van water.

Door het toepassen van de werkwijze volgens 25 de uitvinding kan men op efficiënte wijze en met een sterk verminderde kans op bijproducten enantiomeer verrijkte Schiffse basen van aminozuuramides racemiseren. Met name kunnen ook Schiffse basen van 30 alifatische aminozuuramides, die via de werkwijze volgens US-A-4847412 niet of slechts zeer langzaam geracemiseerd kunnen worden, op deze wijze relatief snel geracemiseerd worden. Onder alifatische aminozuuramides wordt hier verstaan aminozuuramides 35 waarin het  $\beta$ -koolstofatoom geen deel uitmaakt van een

011

aromatische ringstructuur. Voorbeelden van alifatische  
aminozuuramides zijn tertiair-leucineamide,  
fenylalanineamide, methionineamide,  
aminoboterzuuramide, valineamide, leucineamide,  
5 isoleucineamide en allysineamide-acetaal.

De enantiomeer verrijkte Schiffse basen van  
aminozuuramides, die als uitgangsverbinding worden  
gebruikt in de werkwijze volgens de uitvinding, worden  
vaak verkregen als bijproducten van enantiomere  
10 splitsingsreacties van chirale verbindingen waarbij het  
andere enantiomeer wordt beoogd. Door racemisatie van  
het ongewenste enantiomeer volgens de uitvinding, kan  
de opbrengst aan gewenst enantiomeer sterk worden  
verhoogd.

15 Onder racemisatie wordt verstaan het  
verlagen van de enantiomere overmaat (e.e.) van  
enantiomeer verrijkte verbindingen, bij voorkeur tot 0-  
80 %, in het bijzonder tot 0-30 %.

20 In de werkwijze volgens de uitvinding wordt  
een base toegepast die chemisch reactief is ten  
opzichte van water. Chemisch reactief ten opzichte van  
water betekent hier dat water gedeprotoneerd wordt  
onder vorming van een hydroxyde als het in contact komt  
met een dergelijke base.

25 Als sterke base gebruikt men bij voorkeur  
een metaalalkoxyde, bijvoorbeeld kalium-tertiair-  
butoxyde, natriummethoxyde of natriummethoxyde, een  
metaalalkyl, bijvoorbeeld butyllithium of  
methyllithium, een metaalamide, bijvoorbeeld  
30 natriumamide of lithiumdiisopropylamide of een  
metaalhydride, bijvoorbeeld natriumhydride of  
kaliumhydride.

De hoeveelheid toe te passen sterke base is niet kritisch. De base kan worden toegepast in een katalytische hoeveelheid. Bij voorkeur wordt 0,1-1000 mol% ten opzichte van de amideconcentratie toepast. In 5 het bijzonder wordt 1-100 mol% ten opzichte van de amideconcentratie toegepast. Indien een gedeelte van de base door de aanwezigheid van protische verontreinigingen zijn reactiviteit verliest, kan hiervoor, indien noodzakelijk, worden gecorrigeerd door 10 de hoeveelheid base aan te passen.

Als organisch oplosmiddel gebruikt men bij voorkeur een al dan niet gesubstitueerde aromatische koolwaterstof, een cyclische alifatische koolwaterstof of een ether, in het bijzonder een aromatische 15 koolwaterstof. Voorbeelden van dergelijke organische oplosmiddelen zijn tolueen, chloorbenzeen, anisool, cyclohexaan, methylcyclohexaan en tetrahydrofuran.

De temperatuur waarbij de racemisatie plaatsvindt bedraagt bij voorkeur 20-200 °C. Bij lage 20 temperaturen zal de racemisatie-reactie relatief langzaam verlopen, terwijl bij hogere temperaturen de kans op nevenreacties groter wordt. De beste resultaten worden in de regel behaald wanneer men de racemisatie uitvoert bij 50-150 °C.

25 Het verkregen mengsel van de enantiomeren van de Schiffse base van het aminozuuramide kan vervolgens desgewenst worden omgezet in het mengsel van enantiomeren van het overeenkomstige aminozuuramide. Bij voorkeur wordt deze omzetting uitgevoerd in 30 aanwezigheid van een zuur of door middel van reductie met waterstof en een palladium-katalysator. Als zuur kan men geschikt een anorganisch zuur, bijvoorbeeld zwavelzuur of zoutzuur toepassen. Als

temperatuur tijdens de zure hydrolyse wordt bij voorkeur gekozen voor 0-80 °C. Na toevoeging van water kan het aminozuuramide bijvoorbeeld uit de waterlaag van het reactiemengsel verkregen worden door toevoeging 5 van een sterke base, bijvoorbeeld kaliumhydroxyde, waarbij het gevormde kaliumzout neerslaat, waarna het mengsel van enantiomeren van het aminozuuramide kan worden geïsoleerd door middel van klassieke technieken, bijvoorbeeld door afdampen van het oplosmiddel. Ook kan 10 het reactiemengsel als zodanig worden toegepast in een resolutie.

De werkwijze volgens de uitvinding kan eveneens bijzonder goed worden toegepast in de racemisatie van een enantiomeer verrijkt 15 aminozuuramide. In dat geval wordt het enantiomeer verrijkte aminozuuramide eerst omgezet in een enantiomeer verrijkte Schiffse base, deze volgens de uitvinding geracemiseerd en het verkregen mengsel van enantiomeren van de Schiffse base van het 20 aminozuuramide omgezet in een mengsel van enantiomeren van het aminozuuramide. Het enantiomeer verrijkte aminozuuramide kan worden omgezet in de enantiomeer verrijkte Schiffse base van het aminozuuramide door reactie met een aldehyde of een keton. Een dergelijke 25 omzetting kan bijvoorbeeld geschieden op een wijze zoals beschreven in US-A-4172846. Bij voorkeur wordt een benzaldehyde gebruikt. Het benzaldehyde kan niet gesubstitueerd zijn of gesubstitueerd zijn met bijvoorbeeld een hydroxylgroep, nitrogroep, halogeen, 30 alkylgroep met 1-6 C-atomen, alkoxygroep met 1-6 C-atomen en een hydroxyalkylgroep met 1-6 C-atomen.

De uitvinding wordt hierna nader toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden.

Voorbeeld I

N-Benzylideen-R-tertiair-leucineamide (5,4 g, 24,8 mmol, e.e. 95,6 %) en kalium-tertiair-butoxyde (KOTBu, 0,6 g, 4,96 mmol) werden gesuspendeerd in 50 ml tetrahydrofuran. Het mengsel werd tot reflux verwarmd. Monsters werden geanalyseerd met behulp van chirale HPLC na respectievelijk 1,5 (e.e. 66,0 %) en 4 uur (e.e. 37,2 %).

10 Voorbeeld II

N-Benzylideen-R-tertiair-leucineamide (5,4 g, 24,8 mmol, ee 95,6 %) en KOTBu (0,6 g, 4,96 mmol) werden gesuspendeerd in 50 ml cyclohexaan. Het mengsel werd tot reflux verwarmd. Monsters werden geanalyseerd met behulp van chirale HPLC na respectievelijk 2 (e.e. 52,9 %) en 6 uur (e.e. 11,3 %).

Voorbeeld III

N-Benzylideen-R-tertiair-leucineamide (5,4 g, 24,8 mmol, e.e. 95,6 %) en KOTBu (0,6 g, 4,96 mmol) werden gesuspendeerd in 50 ml methylcyclohexaan. Het mengsel werd tot reflux verwarmd. Het reactiemengsel werd geanalyseerd met behulp van chirale HPLC na 3 uur (e.e. 5,3 %).

25

Voorbeeld IV

N-Benzylideen-R-tertiair-leucineamide (5,4 g, 24,8 mmol, e.e. 95,6 %) en KOTBu (0,6 g, 4,96 mmol) werden gesuspendeerd in 25 ml tolueen. Het mengsel werd tot reflux verwarmd. Monsters werden geanalyseerd met behulp van chirale HPLC na 1 (e.e. 3,4 %) en 3 uur (e.e. 1,8 %).

Voorbeeld V

N-Benzylideen-R-tertiair-leucineamide (5,4 g, 24,8 mmol, e.e. 95,6 %) en KOTBu (0,6 g, 4,96 mmol) werden gesuspendeerd in 25 ml chloorbenzeen. Het mengsel werd tot reflux verwarmd. Monsters werden geanalyseerd met behulp van chirale HPLC na 5 (e.e. 11,3 %) en 2 uur (e.e. 9,8 %).

Voorbeeld VI

10 N-Benzylideen-R-tertiair-leucineamide (5,4 g, 24,8 mmol, e.e. 95,6 %) en KOTBu (0,6 g, 4,96 mmol) werden gesuspendeerd in 25 ml anisool. Het mengsel werd tot reflux verwarmd. Monsters werden geanalyseerd met behulp van chirale HPLC na 1 (e.e. 11,7%) en 3 uur 15 (e.e. 10,0 %).

Voorbeeld VII

20 N-Benzylideen-R-tertiair-leucineamide (5,4 g, 24,8 mmol, e.e. 95,6 %) en een 20% oplossing van natrium-ethoxyde in ethanol (1,9 ml, 4,86 mmol) werden gesuspendeerd in 25 ml tolueen. Het mengsel werd tot reflux verwarmd. Monsters werden geanalyseerd met behulp van chirale HPLC na 1 (e.e. 17,4 %) en 3 uur 25 (e.e. 4,6 %).

Voorbeeld VIII

30 N-Benzylideen-R-tertiair-leucineamide (2,18 g, 10 mmol, e.e. 95,6 %) werd opgelost in 10 ml tolueen. Een oplossing van 30 % natrium-methoxyde in methanol (0,33 g, 2,5 mmol) werd toegevoegd. Het mengsel werd tot reflux verwarmd en gedurende 7 uur en 20 minuten geroerd, waarna de e.e. was gedaald tot 3,5 %.

Vergelijkend experiment 1

N-Benzylideen-R-tertiair-leucineamide (2,18 g, 10 mmol, ee 95 %) werd opgelost in 10 ml ethanol. Een oplossing van kaliumhydroxyde in water (45%, 0,124 g, 1 mmol) werd toegevoegd. Het mengsel werd verwarmd tot reflux. Monsters werden geanalyseerd met behulp van chirale HPLC na 1 (e.e. 93,4 %) en 2 uur (e.e. 92,6 %). De mate van racemisatie was gering.

10 Vergelijkend experiment 2

N-Benzylideen-R-tertiair-leucineamide (2,18 g, 10 mmol, e.e. 95 %) werd opgelost in 3 g van een 9:1 methanol/water mengsel. Een oplossing van kaliumhydroxyde in water (45%, 0,30 g, 2 mmol) werd 15 toegevoegd. Een extra hoeveelheid van 2,5 ml van het 9:1 methanol/water mengsel werd toegevoegd, waarna het mengsel tot reflux werd verwarmd. Na 3 uur was de e.e. nog steeds 95%, hetgeen aantoonde dat geen racemisatie had plaatsgevonden.

### CONCLUSIES

1. Werkwijze voor het racemiseren van een enantiomeer verrijkte Schiffse base van een aminozuuramide met behulp van een sterke base in een organisch oplosmiddel, met het kenmerk, dat een base wordt gebruikt die chemisch reactief is ten opzichte van water.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat als base een metaalalkoxyde, een metaalalkyl, een metaalamide, of een metaalhydride wordt toegepast.
3. Werkwijze volgens conclusie 2, met als kenmerk, dat als base een metaalalkoxyde wordt toegepast
- 15 4. Werkwijze volgens één der conclusies 1-3, met het kenmerk, dat men de racemisatie uitvoert met 0,001 tot 1000 mol% sterke base ten opzichte van het amide.
5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat men de racemisatie uitvoert met 0,1 tot 100 mol% sterke base ten opzichte van het amide.
- 20 6. Werkwijze volgens één der conclusies 1-5, met het kenmerk, dat als Schiffse base van een aminozuuramide een N-benzylideenaminozuuramide wordt gebruikt.
- 25 7. Werkwijze volgens één der conclusies 1-6, met het kenmerk, dat de enantiomeer verrijkte Schiffse base van een aminozuuramide is afgeleid van een alifatisch aminozuuramide.
- 30 8. Werkwijze volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat de enantiomeer verrijkte Schiffse base van een aminozuuramide is afgeleid van tertiair-leucineamide.

9. Werkwijze volgens één der conclusies 1-8, met het kenmerk, dat als organisch oplosmiddel een aromatische koolwaterstof, een cyclische alifatische koolwaterstof of een ether wordt toegepast.
10. Werkwijze volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat het organische oplosmiddel een aromatische koolwaterstof is.
11. Werkwijze volgens een der conclusies 1-10, waarbij men het enantiomeer verrijkte aminozuuramide in een organisch oplosmiddel omzet in de enantiomeer verrijkte Schiffse base van het aminozuuramide, deze mengt met een sterke base en de verkregen Schiffse base van het aminozuuramide omzet in het aminozuuramide.